

# Ewing 씨 육종의 치료성적

경북대학교 의과대학 방사선과학교실

이 명 자

- Abstract =

## Analysis of Result of Treatment of Ewing's Sarcoma

Myung Za Lee, M.D.

Department of Radiology, College of Medicine, Kyungpook National University

Total 125 patients with primary and metastatic Ewing's sarcoma were treated in various ways between 1963 to 1977.

Patients were divided into 3 groups according to the treatment methods.

Group 1 was nonprotocol patients with or without chemotherapy. Total 58 patients were entered. Group 1 was divided into 2 subgroups. 33 patients were treated locally without chemotherapy and 25 patients were treated with local therapy and nonprotocol chemotherapy.

Group 2 was treated with local therapy and plus T-2 regimen multiagent chemotherapy. 29 patients were entered.

Group 3 was treated with local therapy and T-6 regimen multiagent chemotherapy. 38 patients were entered.

Local treatments for primary tumor were surgery and/or radiation therapy. Radiation dose ranged between 2,000 and 8,000 rad. Patients with pulmonary metastases received bilateral pulmonary RT.

Local recurrence rate was analyzed according to treatment groups and was 16.8%.

Total 15 yr survival was 33% and 8 yr survival of T-6 group was 64.9%.

An analysis of time were pattern of recurrence of each group, and the correlation of with radiation dose with local recurrence done.

This study concluded that intensive multiagent chemotherapy RT and/or surgery (T-6 regimen) reduced distant metastases, and produced significant increase in local control and survival.

### 서 론

Ewing 씨 육종은 1921년 Ewing 씨에 의해 보고된 종양으로 소아골암 중 두번째로 발병율이 높다<sup>1)</sup>.

항암제요법 전에는 국소치료로 5년간 생존율이 8~24%였으나<sup>2~4)</sup> 최근 항암제요법과 방사선치료, 수술,

방사선치료와 수술 등 병용요법으로 5년간 생존율을 50~80%까지 증가시켰다<sup>5~9)</sup>.

저자는 Ewing 씨가 병리학자로 근무했고 전 Ewing's Hospital 이었던 미국 New York 소재 Memorial Sloan Kettering Cancer Center 에서 1963년부터 1977년까지의 125례의 치료결과를 분석 검토하여 보고하는 바이다.

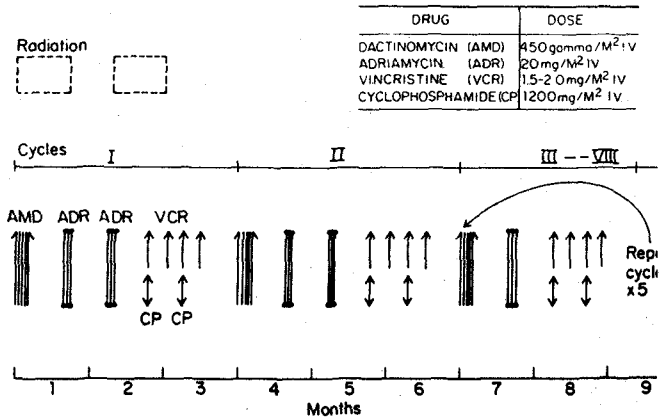


Fig. 1. Multidisciplinary T-2 protocol.

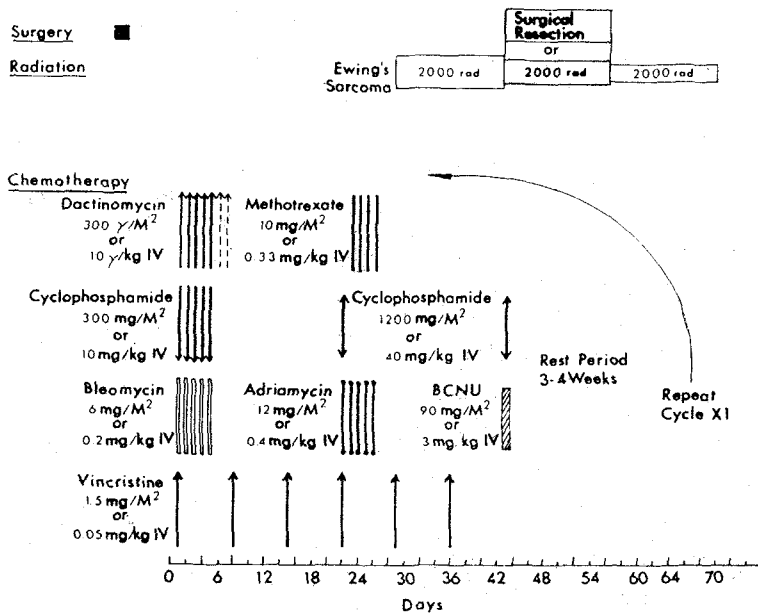


Fig. 2. T-6 protocol

## 대상 및 방법

### 1. 대상

1963년부터 1977년까지의 125명의 진단과 치료를 받은 환자로 최저 추적기간 5년에서 최고 추적기간 15년이었다.

1963년부터 1970년까지 치료방침은 극소방사선치료, 수술, 방사선치료와 수술을 병합, 상기 치료와 단일 혹은 병합항암제 병용요법 등을 시행하였다. 1970년부터 1973년까지 T-2 protocol을 따라 4가지 항암제 VACA(Vincristine, Actinomycin D, Cytosar Adriamycin)와 방사선치료(6,000~7,000rad), 혹은 수술을 병용하는 방법이었고(Fig. 1), 1974년부터 1977년까지 T-6 protocol을 따라 7가지 항암제 병합법으

로 VACA 외에 BCNU, Bleomycin, Metotrexate 등과, 방사선치료, 수술 또는 세가지 병용요법으로 치료하였다. T-6 protocol은 방사선치료만으로 국소재발율이 많은 골반부위는 반측 골반절제술 후 prosthesis를 넣었고, 방사선치료로 인하여 다리의 길이 차이가 많아질 염려가 있는 소아환자에서는 가능하면 절제수술을 시행하였다. 완전절제가 불가능한 경우 수술 후 3,000 rad 정도를 수술영역과 골전체 부위에 주어 치료하였다(Fig. 2).

125례를 3군으로 분류하여 Nonprotocol군, T-2군, T-6군으로 하고 Nonprotocol군은 1963년부터 1970년까지의 전환자와 1970~1977년 중 protocol에 가입하지 않은 환자를 포함시켰다.

125례 중 남자가 87례, 여자는 38례로 남자대 여자의 비율은 2.3 : 1이었다. 연령별 분포는 4세에서 40세까지였고 10세에서 20세 사이가 가장 많았으며 평균연령은 14.3세였다(Table 1).

부위별로 대퇴골이 39례로 가장 많았고 천장골(Sacroiliac)이 13례, 경골, 12례, 치골(Pubis) 5례, 비골 10례, 척골 4례, 늑골 8례, 상완골(Humerus) 8례, 척추골 4례, 요골이 3례였다(Fig. 3).

## 2. 치료방법

Nonprotocol군이 총 58례였고 이중 방사선치료만 25례, 방사선치료와 수술 4례, 절단수술 4례, 항암요법 병용이 25례였다. T-2군은 총 29례였고 이중 방사선치료병용 23례, 수술병용 3례 방사선치료와 수술 병용 3례였다. T-6군은 총 38례였고 방사선치료병용 12례, 수술병용 9례, 방사선치료와 수술병용은 17례로 수술을 한 예가 T-2군보다 많았다.

125례 중 국소병소는 94례, 전이된 병소는 31례로

Table 1. Age Distribution

age	No. of pts	M	F
0~4	1	0	1
5~9	25	16	9
10~14	40	23	17
15~19	40	32	8
20~25	14	13	1
25~29	3	1	2
30~40	2	2	0
Total	125	87	38

Table 2. Initial Presentation with Disseminated Disease

Treatment method	No. of patients
RT alone	3
RT+S	1
Nonprotocol chemotherapy	7
S alone	2
T2 alone	8
T6 group	10
Total	31

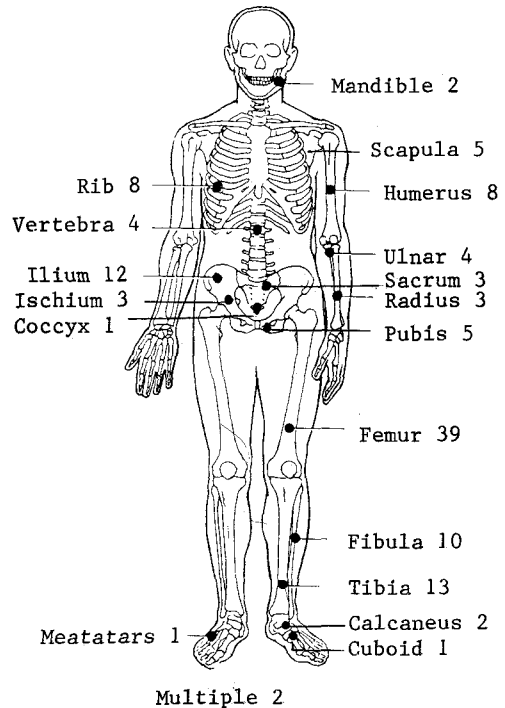


Fig. 3. Distribution of primary Ewing's sarcoma in 125 patients

치료방침에 따른 환자분포는 Table 2와 같다. 특히 무명골은 국소적 침윤이 많아 연조직이나 입파선전이를 동반한 예가 6례였다.

방사선량은 2,000~8,000 rad로 T-2군에서 3,500~7,200 rad였고 이중 대부분이 6,000~7,000 rad를 받았으며 수술과 병용된 예에서는 3,500~4,500 rad를 받았다. T-6군에서는 3례에서 2,000 rad를 수술전에 받았고 12례에서 수술 후 3,000~3,6000 rad를 받았으며 수술을 하지 않은 예에서는 6,000 rad를 받았다. 척추골 골반부등에는 4,500~5,000 rad를 받았다. No-

Table 3. Incidence of Local Failure and Correlation of RT Dose

Dose of RT rad	RT alone	Treatment method S+RT	S alone	nonprotocol chemotherapy	T2 group	T6group	Total(%)
Non	—	—	0/ 4	0/ 2	0/ 3	0/ 9	0/18
<3,000	1/ 2	—	—	—	—	0/ 3	1/ 5(20)
3,000~<4,000	0/ 2	0/ 1	—	3/ 6	0/ 1	0/12	3/22(13.6)
4,000~<5,000	1/ 5	1/ 1	—	1/ 2	0/ 2	1/ 3	4/13(30.8)
5,000~<6,000	1/ 2	—	—	0/ 2	1/ 1	0/ 2	2/ 7(28.9)
6,000~≤7,000	1/10	1/ 2	—	3/ 8	3/18	1/ 9	9/47(19.1)
>7,000	0/ 1	—	—	—	2/ 2	—	2/ 3(66.7)
unknown dose	0/ 8	—	—	0/ 5	0/ 2	—	0/10
Total	4/25	2/ 4	0/ 4	7/25	6/29	2/38	21/125
%	—	18.2%	—	28%	20.7%	5.3%	16.8%

Table 4. Sites of Recurrence

site	No. of cases
Local	21
only	9
with bones	2
with lung	3
with multiple sites	7
Lung	35
only	22
with bone	7
with local	6
Bones	30
only	16
with lung	7
with local	2
with soft tissue	6
soft tissue	7
only	1
with bone	6
multiple sites	17
with local	7
without local	10
unknown	1
Total	82

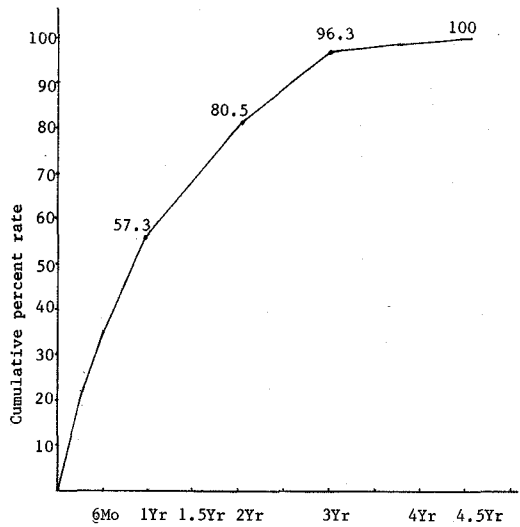


Fig. 4. Cumulative distribution of recurrence duration.

### 치료 성적

재발율은 125례 중 82례로 65.6%였고 재발된 부위별 분포는 Table 4와 같다. 국소재발율은 21례였고 국소재발이 없는 원격전이는 66례였다.

전체 국소재발율은 16.8%였고 국소재발율을 방사선량에 따라 분석하면 Nonprotocol 군에서 22.4%, T-2 군에서 20.7%, T-6군에서 5.3%로써 T-6군에서 현저한 감소를 보였다. 국소재발환자의 분포는 Table 5와 같다.

방사선량과 재발율과의 관계는 3,000~4,000 rad 에

nprotocol 군에서는 20례에서 6,000~7,000 rad, 1례에서 8,000 rad였다. 골반부등은 4,000~5,000 rad를 받았다(Table 3).

Table 5. Patients of Local Recurrence

case No.	Age	Sex	Location	Treatment	Time of Recurrence	Pattern of Recurrence	Follow up Death
1	22	F	Femur	6,000 rad+other chemo	2yr	—	Lost F/U after surgery
2	19	F	Sacrum	laminectomy+6,930 rad	2yr 2Mo	—	2yr 5Mo
3	24	M	Tibia	6,000 rad+T2 chemo	9Mo	—	1yr 3Mo
4	7	M	Femur	7,200+T2	1yr 11Mo	—	2yr 8Mo
5	9	M	Scapula	6,000 rad	1yr	—	after 6Mo lung mets, 3yr 3Mo
6	10	F	Femur	3,600 rad+NH2	2yr 7Mo	—	2yr 10Mo
7	40	M	Ulna	5,000 rad	5Mo	—	after 3Mo lung mets, 1yr 3Mo
8	20	M	Femur	6,000 rad+chemo	3yr	—	after 2Mo lung mets, 3yr 3Mo
9	15	M	Ischium	6,400 rad+T2	1yr 3Mo	—	1yr 8Mo
10	19	F	Tibia	7,200 rad+2	1yr 2Mo	Bones	2yr
11	18	M	Fibula	4,000 rad+chemo	1Mo	multiple bones	9Mo
12	15	M	Fibula	6,000 rad+T2	2yr 1Mo	lung mets	1yr 4Mo
13	6	F	Mandible	6,000+chemo	6Mo	lung mets	1yr 4Mo
14	10	M	Fibula	3,900 rad+chemo	1yr 1Mo	lung mets	2yr 6Mo
15	18	M	Rib	S+5,000 rad+T2	6Mo	pleura, lung pericardium	10Mo
16	9	F	Rib	S+4,000 rad	1yr 1Mo	lung, pleura, soft tissue	11Mo
17	17	M	Pubis	4,500 rads+T6	—	Progression of disease	1yr
18	11	M	Sacrum	6,500 rads+T6	1yr 7Mo	brain mets, cord compression	2yr 2Mo
19	13	F	Femur	4,00 rad	5Mo	found at autopsy	5Mo
20	11	F	Pubis	3,500 rad+Act+s	11Mo	lung, orbit mets 1st	2yr 11Mo
21	11	F	Femur	2,000 rad	8Mo	lung, brain mets 1st	11Mo

Table 6. Incidence of Distant Metastasis Alone

Methods of treatment	No. of patients	%
RT only	22/25	88
RT+surgery	2/4	50
S only	4/4	100
Non protocol chemotherapy	16/25	64
T2	12/29	41.4
T6	11/38	29.0
Tntal	67/125	53.6

Table 7. Adjust Actuarial Survival

Treatment	5yr	8yr	13yr	15yr
Non protocol group without chemotherapy	12.9%	—	—	11.1%
with chemotherapy	9.1%	—	6.1%	—
T2 group	19 %	—	—	19 %
T6 group	40.6%	—	36.6%	—
Total	64.9%	64.9%	—	—
Total	35.8%	—	—	33 %

서 20%, 4,000~5,000 rad에서 30.8%, 5,000~6,000 rad에서 28.9%, 6,000~7,000 rad에서 19.1%, 7,000

rad 이상에서 66.7%로 6,000~7,000 rad에서 가장 적은 재발율을 보였다(Table 3).

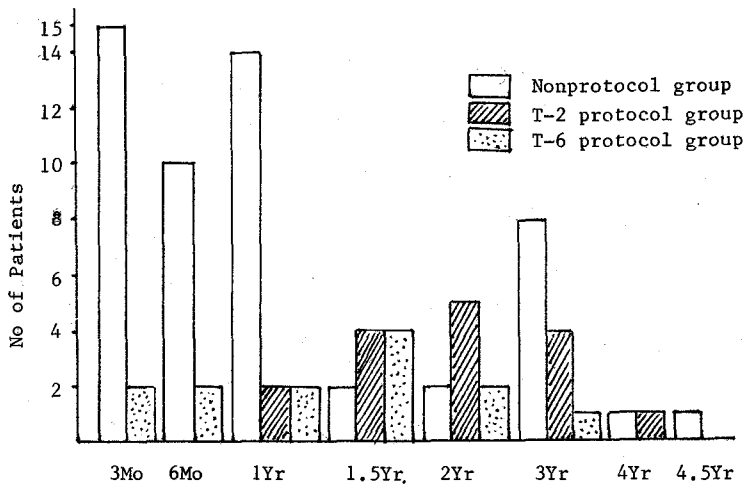


Fig. 5. Comparison of time of recurrence with various treatment regimen.

원격전이율은 58.4%였고 치료방법별 전이율은 항암제를 쓰지 않은 Nonprotocol 군에서 85%, 항암제를 쓴 Nonprotocol 군에서 64%, T-2군에서 41.4%, T-6군에서 29%였다(Table 6).

재발시기는 최고기간이 4년 7개월이었고 2년 이내에 80%, 3년 이내에 93.6%였다. Nonprotocol 군에서 2년 이내에 93%, T-2군은 61.3%, T-6군은 81.8%로 T-2군에서 재발시기가 가장 늦었다(Fig. 4). T-2군은 1½년에 재발된 예가 많았고 T-6군은 1½년에 가장 많았다(Fig. 5).

전체생존율은 Cox regression 방법에 의해 Adjust Actuarial Survival을 계산하였다. 전체 5년 생존율은 35.8%, 15년 생존율은 33%였다. Nonprotocol 군의 5년 생존율은 12.9%, 15년 생존율은 11.1%였다. 2중 항암제요법을 썼을 경우 19%, 안 썼을 경우 9.1%의 5년 생존율을 보였다. T-2군의 5년 생존율은 40.6%, 13년 생존율은 36.6%였다. T-6군의 5년과 8년 생존율은 각각 64.9%였다(Table 7).

## 고 안

Ewing 씨 육종은 원발부위의 국소적 치료방법으로 절제수술이나 방사선치료를 시행한다. 방사선에 대한 감수성이 높아 방사선치료로 완치가 가능하나 대부분 국소치료만으로는 원격전이로 사망하여 5년 이상 생존율은 8~24%로 알려져 왔다<sup>2~4)</sup>.

대부분의 환자는 임상적 증세를 보이지 않는 원격전이나 원발성 종양의 reseedng으로 인한 다발성 전이

를 보인다고 보고되고 있다<sup>10)</sup>. 임상적으로 전이가 있었던 곳은 항암제 치료후에 재발을 잘하여 원발부위뿐 아니라 전이된 부위에도 방사선치료가 요구되었다.

국소부위 완치율은 항암요법 전에 방사선만으로 40~70%였고<sup>4,5,11~13)</sup> 항암제요법과 방사선요법을 병용했을 때의 국소완치율은 80~95%였다<sup>5,6,11,14~17)</sup>. 방사선 치료 방법으로는 원발부위의 골 전체 길이에 6,000~7,000 rad 정도를 6~7주에 걸쳐서 치료하거나<sup>5,18)</sup> 4,500~5,000 rad를 3~5주에 걸쳐서 전체면적을 치료한 후 치료면적을 차차 줄여주는 shrinking field 법이 있다<sup>20)</sup>.

위와같은 낮은 생존율로 인하여 항암제요법을 써서 요즈음은 생존율이 50~80%까지 보고되고 있다<sup>5~9)</sup>. 병합항암제요법은 4가지 VACA(Vincristine, Actinomycin D, Cytoxan, Adriamycin) 등이 효과적이라고 보고되고 있다<sup>14,19)</sup>. Intergroup Study에서 4가지 병합항암제요법이 3가지 항암제요법(VAC)과 폐전체의 방사선치료보다 효과적이라고 보고되었다<sup>10)</sup>.

Nonprotocol 군, 4가지 항암제요법 T-2군, 7가지 항암제요법 T-6군의 치료방법은 Rosen 등에 의해 자세히 보고되었다<sup>21)</sup>.

본 연구에서는 국소재발율이 16.8%였고 Nonprotocol 군에서 22.4%, T-2군에서 20.7%로 큰 차이가 없었고 T-6군에서는 5.3%로 적은 재발율을 보였다.

방사선량과 재발율과의 관계는 6,000~7,000 rad에서 19.1%로 가장 낮은 국소재발율을 보여 방사선량이 증가함에 따라 국소재발율이 감소된다는 보고와 일치하였다<sup>14)</sup>.

원격전이율은 T-6군에서 29%로 가장 낮은 율을 보여 강력한 병합항암제와 수술환자의 증가 등으로 국소 재발과 원격전이가 낮아졌다. 국소재발과 동시에 일어난 원격전이는 12례로 국소재발과 원격전이는 상관관계가 없는 것 같았다. 특히 진단시 원격전이가 있었던 T-6군에서 11례 중 6례가 완치되었다.

재발시기는 2년에서 80%, 3년에서 96.3%로 Inter-group Study의 3년 재발율 95%와 비슷하였다<sup>15)</sup>. T-2군에서 늦은 재발을 보여 1½-2년 사이에 가장 많아 보고된 바와 같이 항암제요법이 끝날무렵에 재발하는 경향을 보였다<sup>21)</sup>. 재발한 환자들은 모두 사망하였고 가장 오랜 생존기간은 재발 후 5년이였다. 총 15년간 생존율은 33%이고 Nonprotocol 군에서 12.9%의 5년 생존율을 보여 보고된 율과 비슷하였다<sup>2~4)</sup>. T-2군에서는 Rosen에 의해 보고된 75%보다<sup>7)</sup> 적은 40.6%의 5년 생존율을 보였고 13년 생존율은 36.6%로 보다 오랜 추적기간(8~13년)과 진단시 원격전이 환자를 본 생존율에 포함시켰기 때문이다. 1례에서 진단받고 7년 후 재발하여 재치료로 5년 더 생존하였다. T-6군에서는 5년과 8년 생존율이 64.9%로 Rosen의 82%와의 차이는<sup>9)</sup> 보다 오랜 추적기간 때문인 것 같다. 5년 후에 재발로 사망한 환자는 없었다.

## 결 론

이상과 같이 저자는 1963년부터 1977년까지 Memorial Sloan Kettering Cancer Center에서 Ewing씨 육종으로 진단과 치료를 받은 125례를 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 국소재발율은 21례(16.8%)였고 방사선량 6,000~7,000 rad에서 19.1%로 낮은 율을 보였다. Nonprotocol 군에서 58례 중 13례(22.4%), T-2군에서 29례 중 6례(20.7%), T-6군에서는 38례 중 3례(5.3%)로 T-6군에서 가장 낮은 율을 보였다.

2) 원격전이부위는 폐가 35례 골이 30례로 가장 많았다.

3) 원격전이는 총 67례(53.6%)였고 국소치료만 받은 경우 33례 중 28례(75.9%)로 가장 많았고 T-6군에서 38례 중 11례(29%)로 가장 적었다.

4) 재발시기는 3년에 96.3%였고 T-2군에서 늦은 재발을 보여 1½-2년에 가장 많았다.

5) 5년 생존율은 총 35.8%였고 Nonprotocol에서 12.9%, T-2군에서 40.6%, T-6군에서 64.9%였다.

6) T-6군에서 5년 이후 재발로 사망한 예가 없었다.

## REFERENCES

- 1) Ewing J: *Diffuse endothelioma of bone*. *Proc NY Pathol Soc* 21:17, 1921
- 2) Falk S, Alpert M: *Five year survival of patients with Ewing's sarcoma*. *Surg Gynecol Obstet* 124:319-324, 1967
- 3) Phillips TL, Sheline GE: *Radiation therapy of malignant bone tumors*. *Radiology* 248:571-576, 1953
- 4) Phillips RF, Higinbotham JL: *The curability of Ewing's endothelioma of bone in children*. *J Pediatr* 70:391-397, 1967
- 5) Fernandez CH, Lindberg RD, Sutow WW, et al: *Localized Ewing's sarcoma-treatment and results*. *Cancer* 34:143-148, 1974
- 6) Hustu HO, Pinkel D, Pratt CB: *Treatment of clinically localized Ewing's sarcoma with radiotherapy and combination chemotherapy*. *Cancer* 30:1522-1527, 1972
- 7) Rosen G, Caparros B, Mosende C, et al: *Curability of Ewing's sarcoma and considerations for future therapeutic trials*. *Cancer* 41:888-899, 1978
- 8) Johnson RE, Pomeroy TC: *Evaluation of therapeutic results in Ewing's sarcoma*. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 123:583-587, 1975
- 9) Rosen G, Juergens H, Caparros B, et al: *Combination Chemotherapy (T-6) in the multidisciplinary treatment of Ewing's sarcoma*. *Cancer Inst Monogr* 56:289-299, 1981
- 10) Telles NC, Rabson AS, Pomeroy TC: *Ewing's sarcoma: An autopsy study*. *Cancer* 41:2321-2329, 1978
- 11) Chabora BM, Rosen G, Cham W, et al: *Radiation therapy of Ewing's sarcoma*. *Radiology* 120:667-671, 1976
- 12) Freeman AI, Sachatello C, Gaeta J, et al: *Analysis of Ewing's tumor in children at Roswell Park Memorial Institute*. *Cancer* 29:1563-1569, 1972
- 13) Wang, CC, Schultz MD: *Ewing's sarcoma*. N

- Engl J Med* 248: 571-576, 1953
- 14) Perez CA, Razek A, Tefft M, et al: *Analysis of local tumor control in Ewing's sarcoma. Cancer* 40:2864-2873, 1977
  - 15) Perez CA, Tefft M, Nesbit M, et al: *Radiation therapy in the multimodal management of Ewing's sarcoma of bone: Report of Intergroup Ewing's Sarcoma study, Natl Cancer Inst Monogr* 56:263-271, 1981
  - 16) Tefft M, Razek A, Perez C, et al: *Local control and survival related to radiation dose and volume and to chemotherapy in non-metastatic Ewing's sarcoma of pelvic bones. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 4:367-372, 1978
  - 17) Nesbit M: *Ewing's sarcoma. CA* 26:174-180, 1976
  - 18) D'Angio GJ, Exelby PR, Ghavimi F, Cham WCC, Tefft M: *Protection of certain structures from high doses of irradiation. Am J Roentgenol* 122:103-108, 1974
  - 19) Rosen G, Wollner N, Tan C, et al: *Disease-free survival in children with Ewing's sarcoma treated with radiation therapy and adjuvant four-drug sequential chemotherapy. Cancer* 33: 384-393, 1974
  - 20) Suit HD, Gallagher HS: *Intact tumor cells in irradiated tissue. Arch Pathol* 78:649-1964
  - 21) Rosen G, Caparros B, Nirenberg A et al: *Ewing's Sarcoma: Ten-Year Experience with Adjuvant Chemotherapy. Cancer* 47:2204-2213, 1981
-